



TREBALL DE RECERCA

***Títol:* Vasopressina, un nou biomarcador en insuficiència cardíaca.**

Autora: Núria Ribas Barquet

Direcció: Dra. Mercè Cladellas Capdevila

Codirecció: Dr. Josep Comin Colet

Departament de Medicina

Hospital del Mar

Universitat Autònoma de Barcelona

Any: 2012, *convocatòria:* Setembre

Paraules clau: vasopressina, insuficiència cardíaca, pronòstic

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL D' INVESTIGACIÓ

Mercè Cladellas Capdevila, Professora Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, fa constar, que el treball titulat : **“Vasopressina, un nou biomarcador en insuficiència cardíaca”** ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Núria Ribas Barquet**, estant en condicions de poder ser presentat com a treball d' investigació de 12 crèdits, dins del programa de doctorat de Medicina Interna (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.



Barcelona, 31 d'agost de 2012.

CERTIFICAT DEL CODIRECTOR DEL TREBALL D' INVESTIGACIÓ

Josep Comin i Colet, Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona, fa constar, que el treball titulat : **“Vasopressina, un nou biomarcador en insuficiència cardíaca”** ha estat realitzat sota la meua codirecció per la llicenciada **Núria Ribas Barquet**, estant en condicions de poder ser presentat com a treball d' investigació de 12 crèdits, dins del programa de doctorat de Medicina Interna (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 31 d'agost de 2012.

ÍNDEX

1. Resum	4
2. Introducció	5
Insuficiència cardíaca	5
Activació neurohormonal a la insuficiència cardíaca	5
El rol de la vasopressina a la insuficiència cardíaca	6
Importància dels biomarcadors a la insuficiència cardíaca	7
3. Objectius	8
4. Materials i mètodes	8
Metodologia	8
Anàlisi estadística	10
5. Resultats	11
Població	11
Taxa de mortalitat global i cardiovascular	11
Taxa de reingrés global i per insuficiència cardíaca	12
6. Discussió	13
7. Limitacions de l'estudi	15
8. Conclusions	16
9. Annex 1. Taules	17
10. Annex 2. Figures	22
11. Bibliografia	26

1. RESUM

Introducció. Les concentracions plasmàtiques dels pèptids natriürètics són biomarcadors útils en el diagnòstic i en el maneig de la insuficiència cardíaca (IC). L'objectiu de l'estudi va consistir en avaluar un nou biomarcador, la vasopressina, per predir la mortalitat i el reingrés a mig termini dels pacients que ingressen per IC aguda.

Mètodes. Des del novembre de 2004 fins setembre de 2010 s'estudien de forma prospectiva el pacients que ingressen al Servei de Cardiologia per IC aguda i es distribueixen en dos grups: grup 1, pacients amb nivells baixos de vasopressina (≤ 2.9 pg/mL) i grup 2, pacients amb nivells alts de vasopressina (> 2.9 pg/mL). Es realitza una anàlisi multivariada de Cox i es construeixen corbes de Kaplan-Meier.

Resultats. S'inclouen 322 pacients, amb una mediana de seguiment de 14,6 mesos. Els pacients del grup 1 presenten una major supervivència als 12 i 24 mesos del 93% i 72% respecte els pacients del grup 2 que és del 75% i 61% amb una HR 2.90 (IC 95%: 1.47-5.75, $p=0.002$), respectivament. Tanmateix s'aprecia una major supervivència cardiovascular en els pacients del grup 1 (97% vs. 87% al 12 mesos i de 87% vs. 75% als 24 mesos) amb HR 2.72 (IC 95%: 1.97 – 6.73, $p<0.031$). Un 56% i 29% dels pacients del grup 1 estaven lliures de reingrés als 12 i 24 mesos, respectivament, versus el 49% i el 21% del grup 2 amb una HR 1.48 (IC 95%: 1.04 – 2.11, $p<0.02$). Igualment pel primer reingrés per IC, el 71% i 46% del grup 1 respecte del 60% i 39% del grup 2 als 12 i 24 mesos, respectivament (HR 1.57 (IC 95%: 1.03 – 2.41, $p<0.038$)).

Conclusions. Els nivells alts de vasopressina en pacients amb insuficiència cardíaca aguda estabilitzats són un predictor independent de mortalitat i de reingressos als 12 i 24 mesos de seguiment.

2. INTRODUCCIÓ

INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

La insuficiència cardíaca (IC) constitueix un dels principals problemes de salut pública als països desenvolupats donat que s'associa a una gran morbiditat i mortalitat, una reducció de la qualitat de vida i un augment constant del cost sanitari. Tant a Europa com a Estats Units, un milió dels ingressos anuals s'atribueixen a insuficiència cardíaca^(1,2,3) i tot i que la incidència sembla haver-se estabilitzat els últims anys, la seva prevalença continua en augment en relació a la major edat de la població^(4,5,6).

A Europa, durant el 2009-2010 es va realitzar un registre pilot multicèntric (ESC-HF Pilot)⁽⁶⁾ amb l'objectiu de descriure les característiques dels pacients ambulatoris i ingressats per insuficiència cardíaca. El registre va incloure 5118 pacients, un 37% amb IC aguda front el 63% dels pacients amb IC crònica. Si ens centrem en els pacients ingressats per insuficiència cardíaca aguda destacava la major edat de la població així com la major prevalença de sexe femení. Un 75% dels ingressos va ser degut a IC descompensada, un 13'3% secundari a edema agut de pulmó i només un 2'3% per xoc cardiogènic. La mortalitat hospitalària va ser del 3'8% i un 90% d'aquesta era de causa cardiovascular.

D'altra banda, dades del registre ADHERE^(7,8) realitzat a Estats Units mostra com el 90% dels ingressos per insuficiència cardíaca són secundaris a signes congestius tot i la utilització del tractament mèdic i en especial del diürètic. Segons aquets registre, un 25-30% dels pacients són donats d'alta amb persistència dels signes congestius i aquest fet sembla contribuir a l'elevada taxa de reingressos^(6,8).

ACTIVACIÓ NEUROHORMONAL A LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

Els conceptes actuals sobre la patogènia de la insuficiència cardíaca recauen en el remodelat ventricular i en l'activació del sistema neuroendocrí. En les fases inicials de la insuficiència cardíaca es produeixen mecanismes compensatoris com l'expansió de volum, la vasoconstricció perifèrica i l'activació neurohormonal (sistema nerviós simpàtic, sistema renina-angiotensina-aldosterona i hormona antidiürètica) que van dirigits a l'augment del cabdal cardíac i a mantenir la perfusió perifèrica de teixits. Tot i això, aquests mecanismes inicialment compensatoris acaben essent a la llarga respostes maladaptatives que no es compensen amb els mecanismes contrareguladors (sistema pèptid natriürètic, l'òxid nítric i

les prostaglandines) i tenen un efecte deleteri sobre la funció miocardiàca i contribueixen a la progressió de la insuficiència cardíaca⁽⁹⁾.

L'activació neurohormonal es manifesta amb un increment dels nivells plasmàtics de vasopressina, renina, aldosterona, factor natriürètic atrial i noradrenalina. Un subestudi de l'estudi SOLVD⁽¹⁰⁾ va mostrar com l'activació del sistema neurohormonal es produeix en estadis precoços de la malaltia i ja és evident en pacients asimptomàtics amb disfunció ventricular esquerra. Tanmateix van mostrar com el grau d'activació neurohormonal es correlaciona amb la severitat de la malaltia i és major a mida que progressa la malaltia i els individus presenten símptomes congestius.

Els nivells d'activació neurohormonal també semblen estar relacionats amb el pronòstic segons resultats de l'estudi CONSENSUS⁽¹¹⁾ on els pacients amb major activació neurohormonal, independentment del tractament amb placebo o IECA, van presentar taxes de mortalitat superiors.

La importància de l'activació neurohormonal en el pronòstic dels pacients amb IC queda avalada també per l'impacte en mortalitat que ha exercit la farmacoteràpia que inhibeix la seva activació com els IECAs-ARAI (actuant sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona)^{10,11} o bé que contraresta els seus efectes hemodinàmics com els betabloquejants^(12,13).

EL ROL DE LA VASOPRESSINA A LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

La vasopressina (VP) és l'hormona antidiürètica, una hormona vasoactiva que regula l'absorció de l'aigua lliure (actuant sobre el ronyó), l'osmolaritat plasmàtica, el volum sanguini i la pressió arterial entre d'altres.

És sintetitzada a l'hipotàlem i excretada per la glàndula pituïtària posterior en funció de:

- l'osmolaritat del fluid extracel·lular (osmoreceptors de l'hipotàlem)
- descens del 10% del volum de sang circulant (baroreceptors del ventricle esquerre, arc aòrtic, artèria caròtida i de les arterioles renals aferents).
- altres estímuls com els nivells de norepinefrina i angiotensina.

Els nivells de VP circulants estan elevats de forma significativa en els pacients amb IC i ho estan de forma més marcada en aquells pacients amb signes congestius i hiponatrèmics^(10,14,15).

L'acció de la VP^(16,17) està mediada per 3 subtipus de receptors (V1a, V1b (també anomenats V3) i els receptors V2). Els *receptors V1a* estan localitzats a la musculatura llisa vascular, les plaquetes, els limfòcits, els monòcits, el còrtex suprarenal i el miocardi. La unió de l'AVP a aquests receptors té un efecte vasoconstrictor, inotròpic i de síntesi de proteïnes contràctils musculars (hipertrofia miocardiaca). Els *receptors V2* estan localitzats a les cèl·lules del túbul col·lector renal. La unió de la VP a aquests receptors estimula l'aquaporina-2 que incrementa la reabsorció d'aigua lliure al ronyó i conseqüentment provoca un descens de l'osmolaritat plasmàtica. Això pot contribuir a la hiponatrèmia que és una condició comú a la insuficiència cardíaca (IC) moderada-severa. Els *receptors V3* estan localitzats a la glàndula pituitària anterior i regulen parcialment la secreció de l'hormona corticotropina que, mitjançant l'aldosterona pot incrementar la reabsorció d'aigua i sodi.

La relació causa-efecte entre els nivells de vasopressina i la IC no està ben establerta però si ens guiem per d'altres sistemes neurohormonals, la seva relació no sembla un epifenomen i gran part dels efectes fisiològics de la VP expliquen la fisiopatologia de la IC. Així, el bloqueig del sistema de la vasopressina es creu que podria tenir efectes clínics beneficiosos als pacients amb IC i diferents estudis experimentals^(18,19, 20,21) han demostrat que antagonitzar els receptors V1a i V2 té efectes beneficiosos tant de forma aïllada com combinats amb fàrmacs inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina.

Diferents fàrmacs antagonistes dels receptors de vasopressina s'han estudiat en humans^(22,23) i produeixen una reducció efectiva i sostinguda de la congestió sense alterar la funció renal ni produir alteracions electrolítiques.

IMPORTÀNCIA DELS BIOMARCADORS EN LA IC

Les concentracions plasmàtiques dels pèptids natriürètics són biomarcadors útils en el diagnòstic de la IC i en el maneig de pacients amb IC crònica establerta. Segons les guies de pràctica clínica europees del 2012⁽²⁴⁾, l'evidència de la que disposem actualment recolza el seu ús en el diagnòstic de IC, en la planificació de ingressos i altes hospitalàries, i en la identificació de pacients amb riscos de complicacions clíniques. Les concentracions elevades de pèptid natriürètic en els pacients amb insuficiència cardíaca s'associa a un mal pronòstic i la disminució dels seus nivells es correlaciona amb un millor pronòstic.

A més, la IC s'acompanya d'un increment d'altres marcadors neurohormonals (noradrenalina, renina, aldosterona, endotelina, arginina-vasopressina) que en l'actualitat

només s'estan utilitzant a nivell investigacional. Donada la importància de l'estratificació de risc en els pacients amb IC, la recerca en biomarcadors addicionals podria ajudar a definir millor la progressió i el pronòstic de la malaltia, alhora que aportaria novetats sobre la fisiopatologia de la IC i ajudaria a la presa de decisions terapèutiques.

Segons l'exposat anteriorment, l'objectiu de treball consisteix en estudiar la vasopressina com a nou biomarcador pronòstic en els pacients amb insuficiència cardíaca amb un seguiment a mig termini. La hipòtesi del treball és:

- 1) La vasopressina és un biomarcador útil per predir la supervivència a mig termini dels pacients amb insuficiència cardíaca.
- 2) La vasopressina és un biomarcador útil per predir el número de reingressos per IC i per d'altres causes en els pacients amb insuficiència cardíaca.

3. OBJECTIUS

L'objectiu primari de l'estudi és avaluar la vasopressina (determinació prealta) com biomarcador per predir la mortalitat i el reingrés durant el seguiment a mig termini dels pacients que ingressen per insuficiència cardíaca aguda.

4. MATERIAL I MÈTODES.

METODOLOGIA

Des del novembre de 2004 fins al setembre de 2010 es van estudiar de forma prospectiva tots els malalts que van ingressar consecutivament al servei de Cardiologia del nostre centre per insuficiència cardíaca aguda. En el moment de la inclusió a l'estudi els pacients havien d'estar estabilitzats i sense signes congestius. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètica i d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar-IMIM i tots els pacients van signar el consentiment informat abans de la inclusió.

Els criteris d'exclusió de l'estudi varen ser: valvulopaties significatives, xifres d'hemoglobina < 8'5 gr/dL, malaltia del pericardi significativa, miocardiopatia restrictiva, miocardiopatia hipertròfica, neoplàsia maligna activa, hepatopatia crònica (definida com enzims hepàtics > 3 vegades el límit superior de la normalitat).

A l'ingrés es va recollir informació rellevant sobre dades demogràfiques, antecedents patològics i, en especial, sobre la història prèvia de IC, classe funcional segons la New York

Heart Association (NYHA), l'exploració física, la funció ventricular esquerra més recent, les proves complementàries i el tractament.

L'edat superior a 75 anys i la classe funcional III i IV es van considerar factors de risc. L'antecedent de insuficiència renal crònica es va definir com filtrat glomerular menor a 60 mL/min/1.73m² durant un mínim de 3 mesos abans de l'ingrés. L'anèmia es va definir com nivells d'hemoglobina ≤ 12 g/dL en dones i ≤ 13 g/dL en homes segons la definició de la OMS. Una fracció d'ejecció $> 40\%$ es va considerar com IC amb funció sistòlica preservada. La situació funcional preservada es va definir com la capacitat de fer un test de la marxa de 6 minuts (6MWT) > 300 m o CF $< II$. La proteïna C reactiva augmentada es va definir com valors de proteïna C reactiva per sobre del percentil 75. Es va considerar hiponatrèmia quan el sodi plasmàtic era menor a 135 mg/dL.

El personal mèdic i d'infermeria involucrat en el reclutament dels pacients i la recollida de dades desconeixia els valors de vasopressina en plasma dels pacients inclosos a l'estudi.

Un cop estabilitzats el pacient i abans de l'alta es va fer una analítica general que incloïa la determinació de la vasopressina. La sang fou extreta amb un angiocatèter de 22-gauches (Abbocath®) d'una vena antecubital. Els pacients havien d'estar en repòs i decúbit supí en una habitació tranquil·la 60 minuts abans de la cannulació venosa i de l'extracció de les mostres de sang. La determinació de vasopressina es va fer amb plasma del pacient en tub d'aprotinina. La mostra fou centrifugada a 4 °C i a 1200-1300 rpm durant 10 minuts immediatament postextracció, es va separar el plasma amb pipeta Pasteur i es dispensà en un tub de polipropilè. El plasma es va congelar immediatament després de la seva extracció i durant el transport la mostra fou enviada amb neu carbònica per evitar la seva descongelació.

Es va fer seguiment clínic durant 3 anys. Es va designar un comitè d'avaluació d'events clínics format per 2 cardiólegs independents de l'estudi que adjudicaren de forma cega tots els events produïts durant l'estudi. Se'ls va facilitar tota la informació completa de la història clínica assegurant que no tinguessin accés als nivells de vasopressina. Durant el seguiment es van registrar les consultes a urgències, els reingressos, la mortalitat global i la mortalitat de causa cardiovascular. La mortalitat cardiovascular va incloure la mort sobtada, les arítmies ventricular, la insuficiència cardíaca, el shoc cardiogènic, l'event coronari agut i l'ictus.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables contínues es van expressar com a mitjana \pm DS i les variables categòriques com a nombre reals i percentatges (entre parèntesi). Les diferències entre els grups van ser analitzades mitjançant test t Student, Mann-Whitney U test o ANOVA. La comparació de variables categòriques es van analitzar amb el test de χ^2 i el test exacte de Fischer quan va ser apropiat. La correlació entre variables fou expressada mitjançant el coeficient de correlació de Pearson o Spearman. Per avaluar la influència dels paràmetres clínics, analítics i de tractament als valors de vasopressina es va realitzar una anàlisi de regressió lineal univariada i multivariada.

Els pacients van ser dividits en dos grups segons els nivells de vasopressina. Es va considerar nivells baixos de vasopressina els pacients que presentaven nivells de vasopressina igual o per sota de la mediana (2'9 pg/mL) i nivells alts de vasopressina aquells que presentaven nivells de vasopressina per sobre de la mediana (2'9 pg/mL). La vasopressina, el proBNP i la proteïna C reactiva foren transformades logarítmicament per aconseguir una distribució normal.

Per explorar la relació entre els valors de vasopressina, la mortalitat i el reingrés es va fer una anàlisi de Cox univariada i multivariada. L'anàlisi univariada es va utilitzar per identificar els factors de risc amb un potencial efecte de confusió en la mortalitat intrahospitalària i el reingrés. Les variables que assolien una significació estadística en l'anàlisi univariada ($p < 0.09$) es van seleccionar per ser incloses en un model de regressió de Cox multivariat per valorar la relació independentment entre els nivells de vasopressina i la mortalitat i entre els nivells de vasopressina i reingrés. En l'anàlisi multivariada es va utilitzar el mètode *forward conditional* en tots els casos excepte en el cas de la mortalitat global que es va analitzar mitjançant mètode *enter*. Es van construir corbes de Kaplan-Meier per comparar la mortalitat i el reingrés entre els pacients dels dos grups. Els resultats es van expressar amb el risc relatiu i els intervals de confiança al 95%.

Es va considerar com significatiu una $p < 0,05$ i els anàlisis es van portar a terme amb el paquet estadístic SPSS versió 17.

5. RESULTATS

POBLACIÓ

Es van reclutar un total de 322 pacients: 176 eren homes (55%) i 146 dones (45%). L'edat mitjana va ser 75 ± 11 anys. Es van dividir els pacients en dos grups en funció dels nivells de vasopressina, 160 pacients presentaven nivells baixos de vasopressina (Grup 1) i 162 nivells alts (Grup 2). La mediana de seguiment clínic dels pacients va ser de 14,6 mesos (percentil 25: 10,9 mesos i percentil 75: 19,6 mesos). Un 54% (174) dels pacients tenien la fracció d'ejecció $> 40\%$ i un 50% (160) tenia nivells baixos de VP.

Com es mostra a la Taula 1, els pacients amb nivells alts de vasopressina tenien menor IMC, més antecedents de insuficiència renal crònica, menors taxes de filtrat glomerular i majors valors de proBNP (tots ells amb una $p < 0,05$). Pel que fa a la resta de variables estudiades no vam trobar diferències entre ambdós grups.

TAXA DE MORTALITAT

Mortalitat global

La mediana de seguiment clínic dels pacients va ser de 14,6 mesos (percentil 25: 10,9 mesos i percentil 75: 19,6 mesos) i durant el seguiment van morir 64 (20%) pacients. La mortalitat global, tenint en compte els nivells de VP, va ser del 28% (46 de 162 pacients) quan els nivells VP eren alts front l'11% (18 de 160 pacients; $p < 0,001$) en el grup de nivells baixos. L'evolució dels pacients en funció de la distribució entre els dos grups va ser la següent: els pacients que estaven vius als 12 i 24 mesos eren el 93 % i 72 % dels pacients del grup 1 (nivells baixos vasopressina) i el 75 % i el 61%, respectivament, dels pacients del grup 2 (nivells alts vasopressina; Long-Rank $p < 0,001$). Aquests resultats mostren (veure taula 2 i figura 1) com els pacients del grup 2 van ser els que van tenir una mortalitat global superior durant el seguiment amb un HR de 2.90 (IC 95%: 1.47-5.75; $p = 0,002$) ajustat per edat avançada, índex de massa corporal, pressió arterial sistòlica, classe funcional segons NYHA, fracció d'ejecció del ventricle esquerre, etiologia isquèmica de la insuficiència cardíaca, diabetis mellitus, anèmia, nt-proBNP, filtrat glomerular renal, proteïna C reactiva augmentada, tractament amb IECA, ventilació mecànica i tractament inotròpic.

Mortalitat de causa cardiovascular

Dels 64 pacients que van morir, en 33 (52%) la mortalitat era de causa cardiovascular. Tal i com es va fer amb la mortalitat global, la mortalitat cardiovascular es va dividir segons

els nivells de VP. En 25 (15%) pacients del grup amb nivells elevats de VP la mortalitat va ser de causa cardiovascular front 8 (5%; $p = 0,002$) pacients del grup amb nivells baixos VP.

En la Figura 2 s'observa les corbes de supervivència tenint en compte la mortalitat de causa cardiovascular. La supervivència dels pacients del grup 1 (nivells baixos vasopressina) fou del 97 % i 87 % als 12 i 24 mesos en vers a un 86 % i 75 %, respectivament, dels pacients del grup 2 (nivells alts vasopressina; $p = 0,001$). Així, els pacients del grup 2 van ser els que major mortalitat cardiovascular van presentar durant el seguiment amb una HR de 2.72 (IC 95%: 1,97 – 6,73; $p < 0,031$) ajustat per edat avançada, índex de massa corporal, pressió arterial sistòlica, classe funcional segons NYHA, fracció d'ejecció del ventricle esquerre, nt-proBNP, urea, hemoglobina, tractament amb IECA i tractament inotrópic. (Taula 3)

TAXA DE REINGRÉS HOSPITALARI

Reingrés global

Durant el seguiment van reingressar 164 (51%) del 322 pacients, 87 pacients (54%) del grup amb nivells elevats de VP respecte 77 pacients (48%; $p = 0,31$) del grup amb nivells baixos de vasopressina. En analitzar la taxa de reingrés per qualsevol causa, un 56% i un 29% dels pacients del grup 1 (nivells baixos vasopressina) estaven lliures de reingrés als 12 i 24 mesos, respectivament; en vers un 49% i 21% (als 12 i 24 mesos) dels pacients del grup 2 (nivells alts vasopressina) (Long-Rank $p = 0,01$) tal i com es mostra a la figura 3. Així, els pacients del grup 2 van presentar una taxa de reingrés superior durant el seguiment amb una HR de 1.48 (IC 95%: 1,04 – 2,11) amb una $p < 0,028$ ajustat per classe funcional, fracció d'ejecció del ventricle esquerre, anèmia, nt-proBNP, filtrat glomerular renal, hiponatrèmia, proteïna C reactiva elevada, tractament amb IECA, tractament amb betabloquejants i tractament inotrópic. (Taula 4).

Reingrés per insuficiència cardíaca

Tal i com es descriu prèviament durant el seguiment van reingressar 164 (51%) pacients, dels quals 105 (64%) era degut a IC descompensada, 47 (29%) pacients del grup 1 respecte 58 (36%; $p = 0,21$) pacients del grup 2. En el grup 1 un 71% (als 12 mesos) i un 46% (als 24 mesos) dels pacients estaven lliures d'un primer reingrés per IC a diferència dels pacients del grup 2 que només un 60% i un 39% estaven lliures de reingrés als 12 i 24 mesos (Long-rank $p = 0,03$), figura 4. Com es mostra a la taula 5, els pacients del grup 2 van

presentar una taxa de reingrés per insuficiència cardíaca superior durant el seguiment amb una HR de 1.57 (IC 95%: 1,03 – 2,41) amb una $p < 0,038$ ajustat per classe funcional, etiologia isquèmica insuficiència cardíaca, antecedent de HTA, anèmia, pro-BNP, filtrat glomerular renal, proteïna C reactiva elevada, hiponatrèmia, tractament amb IECA, tractament amb betabloquejants i tractament inotrópic.

6. DISCUSSIÓ

La troballa més rellevant del nostre estudi és que els valors de vasopressina en el plasma dels pacients que ingressen per insuficiència cardíaca aguda és un predictor independent de mortalitat, principalment cardíaca (HR 2.72, IC 95%: 1,97 – 6,73). Tanmateix, aquest estudi mostra com la vasopressina és també un predictor independent de reingrés hospitalari.

L'activació neurohormonal que es produeix a la IC per tal d'augmentar el cabdal cardíac i la perfusió de teixits es manifesta amb un increment dels nivells plasmàtics de vasopressina, renina, aldosterona, factor natriürètic atrial i noradrenalina. Els nivells plasmàtics de vasopressina estan elevats tant en pacients amb insuficiència cardíaca crònica com aguda^(14,25,26,27,28,29) però els estudis publicats sobre el seu valor pronòstic tenen resultats contradictoris^(29, 30,31,32).

L'estudi publicat per Gegenhuber A i cols⁽³⁷⁾ analitza els valors de nous biomarcadors en 137 pacients que ingressen per insuficiència cardíaca aguda, entre ells la copeptina (porció C terminal de la provasopressina, precursor de la vasopressina). Els autors conclouen que la copeptina, *midregional* proadrenomedulina i pèptid natriürètic proA tenen propietats equiparables i independents al BNP per predir la mortalitat a l'any. A més, en una anàlisi multivariada en què inclouen tan biomarcadors com variables clíniques, els biomarcadors són els únics predictors independents de mortalitat a l'any. Aquests resultats són similars als descrits pel nostre estudi on els pacients amb nivells alts de vasopressina tenen una mortalitat durant el seguiment del 28% front un 11% dels pacients amb nivells baixos de vasopressina amb una HR de 2.90 (IC 95%: 1,47-5,75; $p = 0,002$).

En un estudi multicèntric de 1641 pacients on es fa determinació de copeptina en fase aguda de descompensació de IC i amb un seguiment a 90 dies⁽³⁸⁾, observen que aquells pacients amb valors més alts de copeptina presenten major mortalitat, major taxa de reingrés per IC i major taxa de visites a urgències. Aquests resultats són concordants amb el

nostre treball, on mitjançant una anàlisi multivariada s'ha analitzat la taxa de reingrés global i la taxa de reingrés per IC, i en ambdós casos, els pacients amb nivells alts de vasopressina presenten més complicacions durant el seguiment amb una HR pel reingrés global de 1.48 (IC 95%: 1.04 – 2.11, $p < 0.028$) i amb una HR per reingrés per IC de 1.57 (IC 95%: 1.03 – 2.41, $p < 0.038$) ajustat per les variables significatives a l'anàlisi univariada.

A diferència dels treballs publicats fins l'actualitat en els pacients amb IC que han estudiat el valor pronòstic de la vasopressina en fase aguda o bé en pacients ambulatoris estables^(39,40,41), el nostre treball determina els valors de la vasopressina en fase estabilitzada dels pacients que ingressen per insuficiència cardíaca aguda (ICA). Aquest fet pot ajudar a identificar aquells pacients que necessitin un seguiment ambulatori més acurat en Unitats de Insuficiència Cardíaca i/o una actitud terapèutica més invasiva. No obstant això, es desconeix si, com succeeix amb el NT- proBNP, la resposta bioquímica al tractament instaurat pot modificar el pronòstic dels pacients amb insuficiència cardíaca aguda⁽⁴²⁾.

Un altra fet diferencial en relació als estudis publicats, consisteix en un seguiment més llarg amb una mediana de 14,6 mesos durant el qual es va analitzar tant la mortalitat global i cardiovascular com el reingrés hospitalari. Es va observar com les diferències entre els dos grups que hi havia a l'inici del seguiment es van mantenir al llarg del temps (Figures 1 a la 4). L'etiologia cardiovascular va ser la causa de mort en més del 50% del malalts; als 12 i 24 mesos, un 86% i un 75% respectivament dels pacients amb nivells alts de vasopressina eren vius a diferència d'un 97% i un 86% dels pacients en el grup amb nivells baixos de vasopressina ($p = 0,001$) (Figura 2). El mateix succeeix amb els reingressos per IC, als 12 i 24 mesos només estaven lliures de reingrés per IC un 60% i un 39% del pacients amb nivells alts de vasopressina en front d'un 71% i un 46% als 12 i 24 mesos ($p=0,03$) en el grup amb nivells baixos de vasopressina (Figura 4). L'anàlisi multivariada ajustat per totes aquelles variables significatives a l'anàlisi univariada demostra que els nivells elevats de vasopressina són un predictor independent per la mortalitat cardiovascular (HR de 2.72 (IC 95%: 1,97 – 6,73; $p < 0,031$) i pel reingrés per insuficiència cardíaca (HR 1.57 (IC 95%: 1.03 – 2.41, $p < 0.038$)).

S'han estudiat diferents algoritmes amb variables clíniques i hemodinàmiques per intentar predir el pronòstic dels pacients amb insuficiència cardíaca sense que cap variable aïllada hagi assolit suficient poder discriminatori pel que fa a mortalitat^(33,34,35). Els pèptids natriürètics s'han establert com biomarcadors útils per tal d'establir el pronòstic i l'estratificació de risc dels pacients que debuten amb IC⁽³⁶⁾.

Fins l'actualitat i a nivell assistencial només s'està utilitzant els pèptids natriürètics, i en algun cas la troponina, com a biomarcador per fer el diagnòstic i per predir el pronòstic i l'evolució dels pacients amb insuficiència cardíaca.

Els resultats d'aquest treball aporten un nou predictor independent de mortalitat i reingrés dels pacients amb insuficiència cardíaca que caldria confirmar amb un estudi multicèntric. A més, permet la recerca sobre fàrmacs que tinguin com a objectiu terapèutic la vasopressina per a poder actuar a un altre nivell farmacològic en els pacients amb IC i així poder millorar la qualitat de vida i el pronòstic d'aquests pacients. Fins ara, els diferents fàrmacs antagonistes dels receptors de vasopressina estudiats en humans^(22,23) han reduït de forma efectiva i sostinguda els signes congestius sense que s'hagi pogut demostrar un benefici en el pronòstic afegit a la farmacoteràpia vigent.

7. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Les limitacions de l'estudi són les següents. El treball és unicèntric i per tant, seria necessari reproduir aquest resultat en altres centres per la seva validació. En segon lloc, l'estudi s'ha fet en pacients amb insuficiència cardíaca aguda estabilitzats però queda per determinar si aquestes conclusions serien aplicables a pacients ambulatoris amb IC crònica estable.

En tercer lloc, en aquest estudi no s'han analitzat les diferències del valor pronòstic de la vasopressina entre pacients amb IC sistòlica o diastòlica, donat que el tamany mostral i el número d'events és insuficient per poder trobar diferències significatives. Cal dir però que un 54% dels pacients inclosos a l'estudi tenien una FE > 40% (un 61% dels pacients amb nivells baixos de vasopressina i un 48% dels pacients amb nivells alts de vasopressina).

Finalment, aquest estudi determina els nivells de vasopressina i no de la copeptina com els altres estudis esmentats. L'arginina vasopressina o hormona antidiürètica és un nonapèptid produït a l'hipotàlem que deriva de la pre-provasopressina, l'hemofisina 2 i la copeptina. La medició de vasopressina endògena en plasma és una eina útil pel tractament d'algunes patologies però resten dubtes sobre la fiabilitat de la seva determinació donat que es considera una molècula inestable, amb alta unió a plaquetes i de ràpid aclariment. No obstant això, els resultats d'aquest estudi amb vasopressina són molt similars als resultats dels estudis fets amb copeptina.

8. CONCLUSIONS

Com a conclusions, aquest treball aporta evidència sobre la vasopressina com a nou predictor independent en la insuficiència cardíaca aguda. Els nivells alts de vasopressina en els pacients amb insuficiència cardíaca aguda es correlacionen amb una major mortalitat i major taxa de reingressos als 12 i 24 mesos de seguiment.

Aquesta aportació permet fer un seguiment ambulatori més acurat en aquest grup de pacients amb nivells elevats de vasopressina.

9. ANNEX 1. TAULES.

Taula 1. Característiques basals de la població dividides segons els nivells de vasopressina.

Variables	Tots els pacients (n=322)	Pacients amb nivells baixos vasopressina (n=160)	Pacients amb nivells alts vasopressina (n=162)	Valor p
Edat (anys), n (%)	75 ± 11.13	73.39 ± 10.08	72.96 ± 12.114	0.725
Sexe masculí, n (%)	176 (55)	85 (53)	91 (56)	<0.654
IMC (Kg/m ²), n (%)	27.41 ± 7.66	29.92 ± 9.30	27.85 ± 5.41	0.017
Pressió arterial sistòlica (mmHg), n (%)	120 ± 22.57	123.17 ± 22.57	121.67 ± 22.62	0.558
Freqüència cardíaca (bpm), n (%)	76 ± 15.47	78.96 ± 15.02	77.65 ± 15.93	0.402
CF NYHA (III-IV), n (%)	177 (55)	81 (51)	96 (59)	<0.120
FEVE preservada, n (%)	174 (54)	97 (61)	47 (48)	< 0.094
Etiologia isquèmica, n (%)	116 (36.5)	56 (36)	60 (37)	0.816
Comorbiditats, n (%)				
Antecedent IRC, n (%)	201 (63)	88 (55)	113 (70)	0.006
Hipertensió arterial, n (%)	254 (80)	122 (77)	132 (82)	0.331
Diabetis Mellitus, n (%)	160 (51)	79 (51)	81 (51)	0.912
Dislipèmia, n (%)	150 (48)	74 (48)	76 (48)	0.922
Anèmia, n (%)	135 (42)	67 (42)	68 (42)	1
Fibril·lació auricular, n (%)	112 (35)	56 (36)	55 (36)	< 0.907
Tractament, n (%)				
IECA o ARA-II, n (%)	260 (82)	137 (86)	123 (78)	0.078
Betabloquejants, n (%)	278 (87)	136 (86)	142 (88)	0.742
Antagonistes aldosterona, n (%)	132 (41)	60 (38)	72 (44)	0.257
Digoxina, n (%)	46 (14)	20 (13)	26 (16)	0.428
Estatines, n (%)	167 (53)	80 (50)	87 (56)	0.311
Diürètics nansa, n (%)	295 (92)	152 (95)	143 (88)	0.043
Antiagregants, n (%)	147 (46)	68 (43)	79 (49)	0.312
Anticoagulants, n (%)	100 (51)	55 (55)	45 (47)	0.391
Ventilació mecànica ingrés, n (%)	24 (7.8)	14 (9)	10 (6.5)	0.525
Tractament inotròpic ingrés, n (%)	16 (5)	4 (2.6)	12 (7.5)	0.70
Paràmetres de laboratori				
Hemoglobina (g/dL), mitjana ± DS	12.40 ± 3.38	12.90 ± 4.23	12.50 ± 2.16	0.288
FGRe (mL/min/1,73 m ²), mitjana ± DS	52.51 ± 19.79	56.45 ± 19.59	51.48 ± 19.74	0.024
PCR, mediana (rang interquartílic)	1 (2.05)	0.8 (1.68)	1.2 (2.45)	0.206
NT-pro BNP (pg/mL), mediana (rang interquartílic)	1659 (3974)	1455 (3203)	1923 (4249)	0.022
Osmolaritat (mOsm/Kg), mitjana ± DS	308.48 ± 10.11	307.95 ± 10.07	310.61 ± 10.00	0.018
Sodi (mg/dL), mitjana ± DS	140 ± 3.85	140.04 ± 4.04	140.49 ± 3.64	0.295

IMC, índex massa corporal; CF NYHA, classe funcional segons New York Heart Association; FEVE, fracció d'ejecció del ventricle esquerre; IRC, insuficiència renal crònica; IECA, inhibidors dels enzims convertidors de l'angiotensina; ARA-II, antagonistes dels receptors de l'angiotensina II; FGRe, filtrat glomerular renal estimat; PCR, proteïna C reactiva; IECA, inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; ARA-II, antagonistes dels receptors de l'angiotensina; In NT-proBNP, logaritme neperià del fragment aminoterminal del propètid natriürètic

Taula 2. Models de Cox de risc proporcional univariats i multivariats per determinar factors pronòstics per mortalitat de qualsevol causa.

Variables	Univariat HR (95% IC)	Valor p	Multivariat HR (95% IC)	Valor p
Edat > 75 anys	2.57 (1.54 - 4.30)	< 0.000	2.17 (1.16 – 4.10)	0.016
Sexe, dona vs home	1.24 (0.76 - 2.03)	0.381		
IMC (Kg/m ²), 1 Kg/m ²	0.93 (0.88 - 0.98)	0.005	0.96 (0.90 - 1.02)	0.218
Pressió arterial sistòlica (mmHg), 1mmHg	0.99 (0.97 - 1.00)	0.018	0.980 (0.96 – 1.00)	0.019
Freqüència cardíaca (bpm), 1 bpm	1 (0.99 - 1.01)	0.711		
Classe funcional NYHA				
- III vs I/II	3.06 (1.63-5.73)	< 0.000	1.99 (0.97 - 4,10)	0.062
- IV vs I/II	5.92 (2.76-12.69)	< 0.000	3.80 (1.49 – 9.70)	0.005
FEVE (%)	0.99 (0.97-1.00)	0.059	1.01 (0.99 – 1.03)	0.466
Etiologia IC, isquèmica vs no isquèmica	1.90 (1.16 - 3.10)	0.010	1.54 (0.81 – 2.94)	0.186
Comorbiditats				
Hipertensió arterial	1.73 (0.85 – 3.50)	0.129		
Diabetis mellitus	1.63 (0.99 - 2.70)	0.056		
Anèmia	1.96 (1.20 - 3.20)	0.007	1.17 (0.62 – 2.21)	0.627
Fibril·lació auricular	0.64 (0.36 – 1.13)	0.127		
Paràmetres de laboratori				
NT-proBNP (pg/mL), 1 ln pg/mL	1.53 (1.27 – 1.85)	< 0.000	1.06 (0.78 – 1.45)	0.721
FGRe, 1 mL/min/1.73m ²	0.98 (0.97 - 1.00)	0.001	1.00 (0.98 – 1.02)	0.772
Hiponatrèmia (Na<135)	1.60 (0.69 - 3.73)	0.274		
PCR augmentada	2.05 (1.21 – 3.48)	0.008	1.74 (0.94 – 3.24)	0.080
Vasopressina > mediana	1.07 (1.02 – 1.11)	0.002	2.90 (1.47 – 5.75)	0.002
Tractament				
IECA	0.45 (0.273 – 0.73)	0.001	0.53 (0.26 – 1.08)	0.080
ARA-II	0.58 (0.29 – 1.17)	0.128		
Betabloquejants	0.81 (0.43 – 1.52)	0.51		
Diürètics de nansa	1.08 (0.43 – 2.69)	0.87		
Antagonistes aldosterona	0.88 (0.53 – 1.44)	0.60		
Ventilació mecànica	2.04 (1.01 – 4.15)	0.05	3.01 (1.32 – 6.86)	0.009
Tractament inotròpic	2.19 (0.943 - 5.10)	0.07	0.79 (0.25 – 2.48)	0.691

IMC, índex massa corporal; CF NYHA, classe funcional segons New York Heart Association; FEVE, fracció d'ejecció del ventricle esquerra; IC, insuficiència cardíaca; NT-pro BNP, N-terminal propèptid natriürètic cerebral; FGRe, filtrat glomerular renal estimat; PCR, proteïna C reactiva; IECA, inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; ARA-II, antagonistes dels receptors de l'angiotensina.

Les dades estan presentades com *Hazard ratio* (HR), amb els intervals de confiança i el valor de p.

Taula 3. Models de Cox de risc proporcional univariats i multivariats per determinar factors pronòstics per mortalitat cardiovascular.

Variables	Univariat HR (95% IC)	Valor p	Multivariat HR (95% IC)	Valor p
Edat > 75 anys, sí vs. no	3.19 (1.53 – 6.65)	0.002	1.91 (0.78 – 4.66)	0.157
Sexe, dona vs home	1.68 (0.85 - 3.32)	0.133		
IMC (Kg/m ²), 1 Kg/m ²	0.84 (0.77 – 0.92)	< 0.000	0.87 (0.77 – 0.98)	0.017
Pressió arterial sistòlica (mmHg), 1mmHg	0.98 (0.97 – 1.00)	0.050	0.99 (0.97 – 1.01)	0.310
Freqüència cardíaca (bpm), 1 bpm	0.10 (0.98 – 1.02)	0.726		
Classe funcional NYHA				
- III vs I/II	2.78 (1.17 - 6.61)	0.021	1.78 (0.64 – 4.90)	0.267
- IV vs I/II	6.86 (2.51 – 18.73)	< 0.000	4.36 (1.33 – 14.34)	0.015
FEVE (%)	0.97 (0.96 – 0.99)	0.011	1.00 (0.98 – 1.04)	0.663
Etiologia IC, isquèmica vs. no isquèmica	1.65 (0.83 – 3.26)	0.150		
Comorbiditats				
Hipertensió arterial, sí vs. no	1.65 (0.64 – 4.27)	0.303		
Diabetis mellitus, sí vs. no	1.05 (0.54 – 2.04)	0.891		
Anèmia, sí vs. no	1.75 (0.99 – 3.41)	0.99	1.38 (0.58 – 3.31)	0.467
Fibril·lació auricular, sí vs. no	0.83 (0.40 – 1.76)	0.634		
Paràmetres de laboratori				
NT-proBNP (pg/mL), 1 ln pg/mL	2.07 (1.56 – 2.75)	< 0.000	1.56 (1.03 – 2.34)	0.035
FGRe, 1 mL/min/1.73m ²	0.99 (0.97 – 1.01)	0.152		
Hiponatrèmia (Na<135), sí vs. no	2.02 (0.71 - 5.77)	0.19		
PCR augmentada, sí vs. no	1.50 (0.68 - 3.30)	0.313		
Urea, mg/dL	1.01 (1.00 – 1.02)	0.001	1.00 (0.99 – 1.01)	0.866
Hemoglobina, g/dL	0.84 (0.71 – 1.00)	0.054		
Vasopressina > mediana	1.08 (1.06 – 1.14)	0.004	2.72 (1.97 – 6.73)	0.031
Tractament				
IECA, sí vs. no	0.46 (0.231 – 0.90)	0.023	0.66 (0.28 – 1.57)	0.350
ARA-II, sí vs. No	0.62 (0.24 – 1.60)	0.321		
Betabloquejants, sí vs. no	1.19 (0.45 – 3.12)	0.731		
Diürètics de nansa, sí vs. no	1.37 (0.33 – 5.74)	0.667		
Antagonistes aldosterona, sí vs. no	1.45 (0.74 - 2,82)	0.280		
Ventilació mecànica, sí vs no	0.76 (0.18 – 3.19)	0.707		
Tractament inotròpic, sí vs. no	2.93 (1.02 – 8.40)	0.046	1.63 (0.49 – 5.50)	0.428

IMC, índex massa corporal; CF NYHA, classe funcional segons New York Heart Association; FEVE, fracció d'ejecció del ventricle esquerre; IC, insuficiència cardíaca; NT-pro BNP, N-terminal propèptid natriürètic cerebral; FGRe, filtrat glomerular renal estimat; PCR, proteïna C reactiva; IECA, inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; ARA-II, antagonistes dels receptors de l'angiotensina.

Les dades estan presentades com *Hazard ratio (HR)*, amb els intervals de confiança al 95% i el valor de p.

Taula 4. Models de Cox de risc proporcional univariats i multivariats per determinar factors pronòstics per reingrés de qualsevol causa.

Variables	Univariat HR (95% IC)	Valor p	Multivariat HR (95% IC)	Valor p
Edat > 75 anys, sí vs. no	1.13 (0.83 – 1.53)	0.451		
Sexe, dona vs home	0.96 (0.70 – 1.30)	0.786		
IMC (Kg/m ²), 1 Kg/m ²	1.00 (0.98 – 1.02)	0.737		
Pressió arterial sistòlica (mmHg), 1mmHg	0.10 (0.99 – 1.01)	0.840		
Freqüència cardíaca (bpm), 1 bpm	1.00 (0.99 – 1.01)	0.677		
Classe funcional NYHA				
- III vs I/II	1.71 (1.24 – 2.38)	0.001	1.50 (1.03 – 2.18)	0.034
- IV vs I/II	1.79 (1.01 – 3.16)	0.045	1.58 (0.78 – 3.22)	0.205
FEVE (%)	1.01 (0.10 - 1.02)	0.079	1.02 (1.00 – 1.03)	0.008
Etiologia IC, isquèmica vs. no isquèmica	1.27 (0.93 – 1.74)	0.136		
Comorbiditats				
Hipertensió arterial, sí vs. no	1.23 (0.82 – 1.84)	0.314		
Diabetis mellitus, sí vs. no	1.20 (0.87 – 1.63)	0.264		
Anèmia*, sí vs. no	1.79 (1.32 – 2.43)	0.000	1.487 (1.04 – 2.13)	0.030
Fibril·lació auricular, sí vs. no	0.81 (0.58 – 1.14)	0.226		
Paràmetres de laboratori				
NT-proBNP (pg/mL), 1 ln pg/mL	1.19 (1.06 – 1.33)	0.002	1.13 (0.97 – 1.32)	0.114
FGRe, 1 mL/min/1.73m ²	0.99 (0.98 – 0.99)	0.007	1.00 (0.99 – 1.01)	0.955
Hiponatremia (Na < 135), sí vs. no	2.14 (1.19 – 3.86)	0.012	2.07 (0.96 – 4.47)	0.062
PCR augmentada ⁺ , sí vs. no	1.36 (0.94 - 1.95)	0.094	1.19 (0.81 – 1.75)	0.368
Vasopressina > mediana	1.35 (1.01 – 1.88)	0.048	1.48 (1.04 – 2.11)	0.028
Tractament				
IECA, sí vs. no	0.62 (0.45 – 0.86)	0.004	1.00 (0.67 – 1.49)	0.997
ARA-II, sí vs. No	0.92 (0.63 - 1.34)	0.656		
Betabloquejants, sí vs. no	0.65 (0.432 – 0.99)	0.044	0.69 (0.44 – 1.09)	0.110
Diürètics de nansa, sí vs. no	0.96 (0.55 - 1.66)	0.882		
Antagonistes aldosterona, sí vs. no	0.99 (0.73 – 1.36)	0.965		
Ventilació mecànica, sí vs no	1.16 (0.61 - 2.20)	0.653		
Tractament inotròpic, sí vs. no	2.00 (1.05 – 3.81)	0.034	1.279 (0.55 – 2.96)	0.565

IMC, índex massa corporal; CF NYHA, classe funcional segons New York Heart Association; FEVE, fracció d'ejecció del ventricle esquerra; IC, insuficiència cardíaca; NT-pro BNP, fragment N-terminal propèptid natriürètic cerebral; FGRe, filtrat glomerular renal estimat; PCR, proteïna C reactiva; IECA, inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; ARA-II, antagonistes dels receptors de l'angiotensina.

Les dades estan presentades com *Hazard ratio* (HR), amb els intervals de confiança al 95% i el valor de p.

Taula 5. Models de Cox de risc proporcional univariats i multivariats per determinar factors pronòstics per reingrés per insuficiència cardíaca.

Variables	Univariat HR (95% IC)	Valor p	Multivariat HR (95% IC)	Valor p
Edat > 75 anys, sí vs. No	1.27 (0.87 – 1.87)	0.222		
Sexe, dona vs home	1.08 (0.74 - 1.59)	0.691		
IMC (Kg/m ²), 1 Kg/m ²	0.98 (0.95 – 1.02)	0.306		
Pressió arterial sistòlica (mmHg), 1mmHg	0.99 (0.99 – 1.00)	0.205		
Freqüència cardíaca (bpm), 1 bpm	1.00 (0.99 – 1.02)	0.539		
Classe funcional NYHA				
- III vs I/II	1.53 (1.01 – 2.33)	0.047		
- IV vs I/II	2.97 (1.63 – 5.42)	< 0.000		
FEVE (%)	1.01 (1.00 – 1.02)	0.235		
Etiologia IC, isquèmica vs. no isquèmica	1.39 (0.95 – 2.05)	0.093		
Comorbilitats				
Hipertensió arterial, sí vs. no	1.80 (1.04 – 3.11)	0.036		
Diabetis mellitus, sí vs. no	1.39 (0.94 – 2.06)	0.104		
Anèmia, sí vs. no	1.72 (1.17 – 2.53)	0.005	1.61 (1.06 – 2.44)	0.025
Fibril·lació auricular, sí vs. no	0.88 (0.58 – 1.33)	0.542		
Paràmetres de laboratori				
NT-proBNP (pg/mL), 1 ln pg/mL	1.22 (1.06 – 1.40)	0.006		
FGRe, 1 mL/min/1.73m ²	0.99 (0.98 – 1.00)	0.012		
Hiponatrèmia (Na<135), sí vs. no	2.57 (1.33 – 4.94)	0.005		
PCR augmentada, sí vs. no	1.80 (1.17 – 2.78)	0.008		
Hiponatrèmia, Na < 135 mmol/L	2.56 (1.33 – 4.94)	0.005	3.09 (1.52 - 6.30)	0.002
Vasopressina > mediana	1.50 (1.01 – 2.21)	0.041	1.57 (1.03 – 2.41)	0.038
Tractament				
IECA, sí vs. No	0.60 (0.40 - 0.89)	0.011		
ARA-II, sí vs. No	0.83 (0.51 – 1.34)	0.443		
Betabloquejants, sí vs. no	0.56 (0.35 – 0.90)	0.017		
Diürètics de nansa, sí vs. no	1.03 (0.52 – 2.05)	0.925		
Antagonistes aldosterona, sí vs. no	1.14 (0.77 - 1.67)	0.511		
Ventilació mecànica, sí vs no	0.90 (0.39 - 2.06)	0.803		
Tractament inotrópic, sí vs. no	2.23 (1.08 – 4.59)	0.030		

IMC, índex massa corporal; CF NYHA, classe funcional segons New York Heart Association; FEVE, fracció d'ejecció del ventricle esquerra; IC, insuficiència cardíaca; NT-pro BNP, fragment N-terminal propèptid natriürètic cerebral; FGRe, filtrat glomerular renal estimat; PCR, proteïna C reactiva; IECA, inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina; ARA-II, antagonistes dels receptors de l'angiotensina.

Les dades estan presentades com *Hazard ratio (HR)*, amb els intervals de confiança al 95% i el valor de p.

10. ANNEX 2. FIGURES

Figura 1. Mortalitat global.

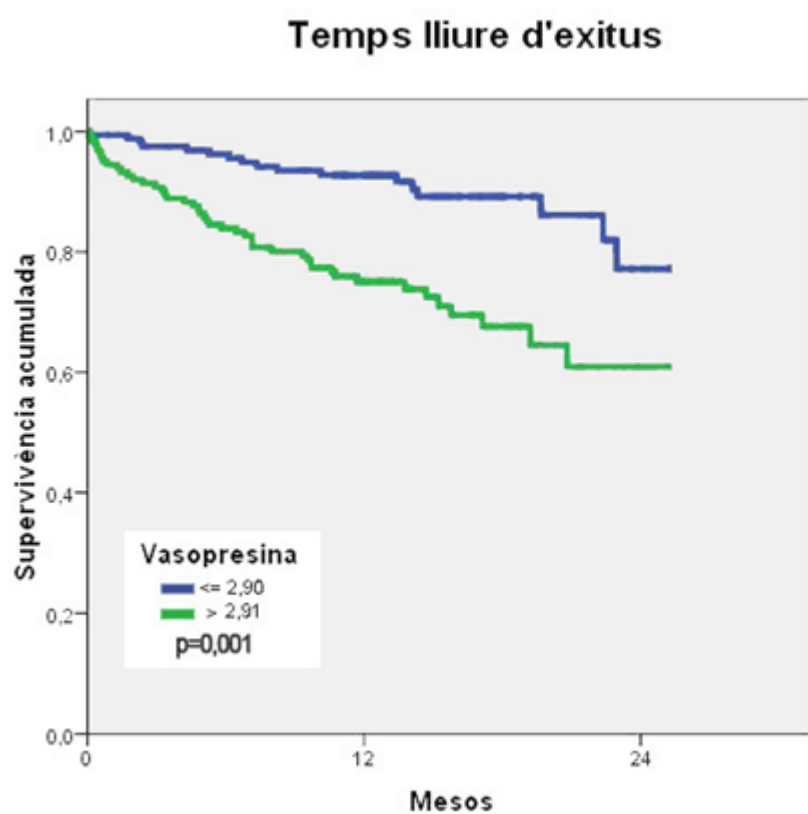


Figura 2. Mortalitat cardiovascular.

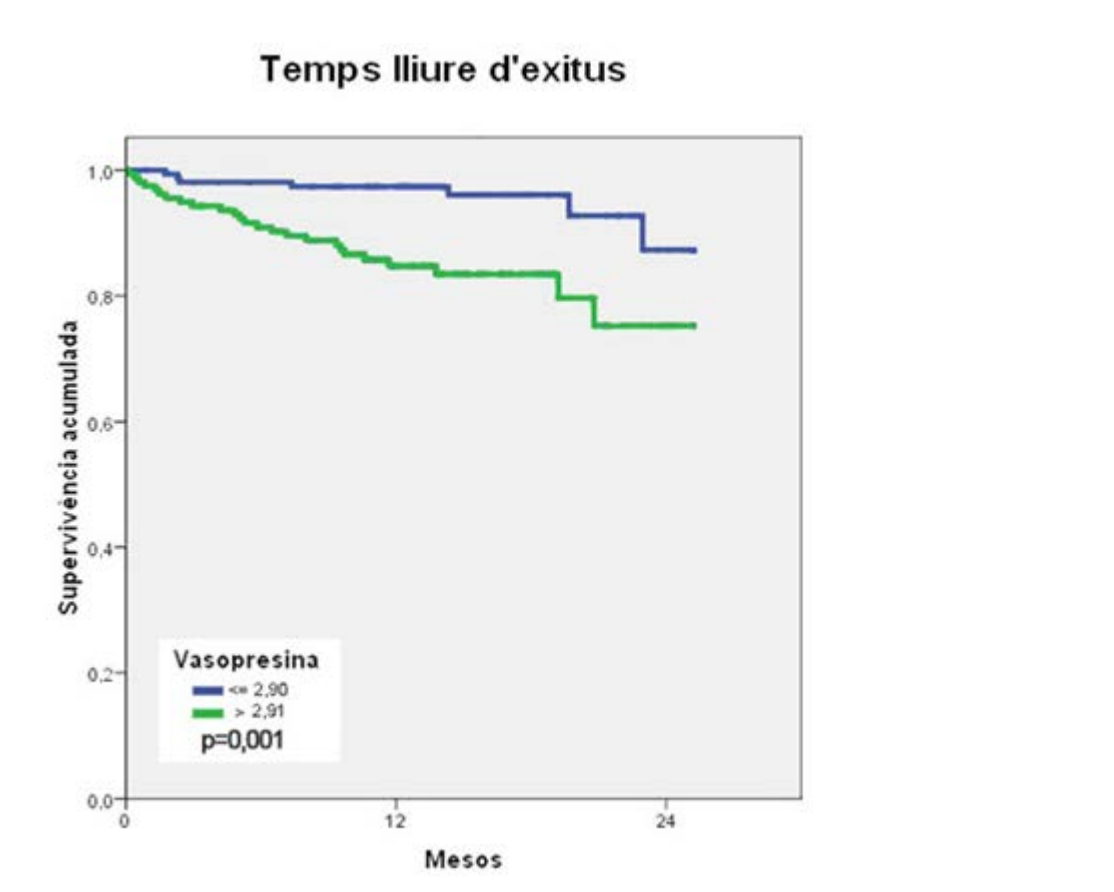


Figura 3.Reingrés global.

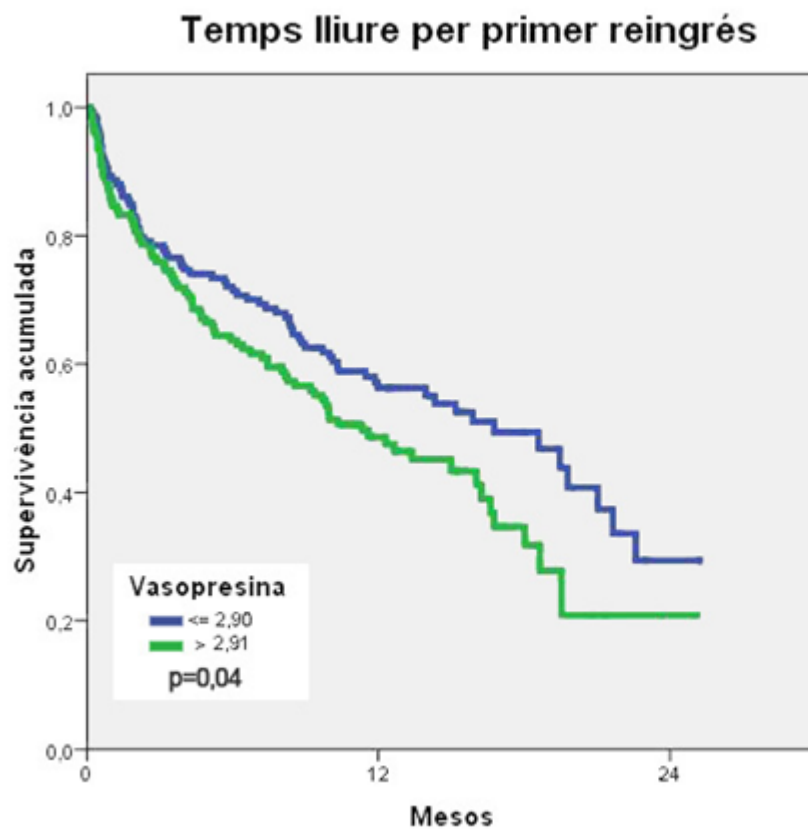
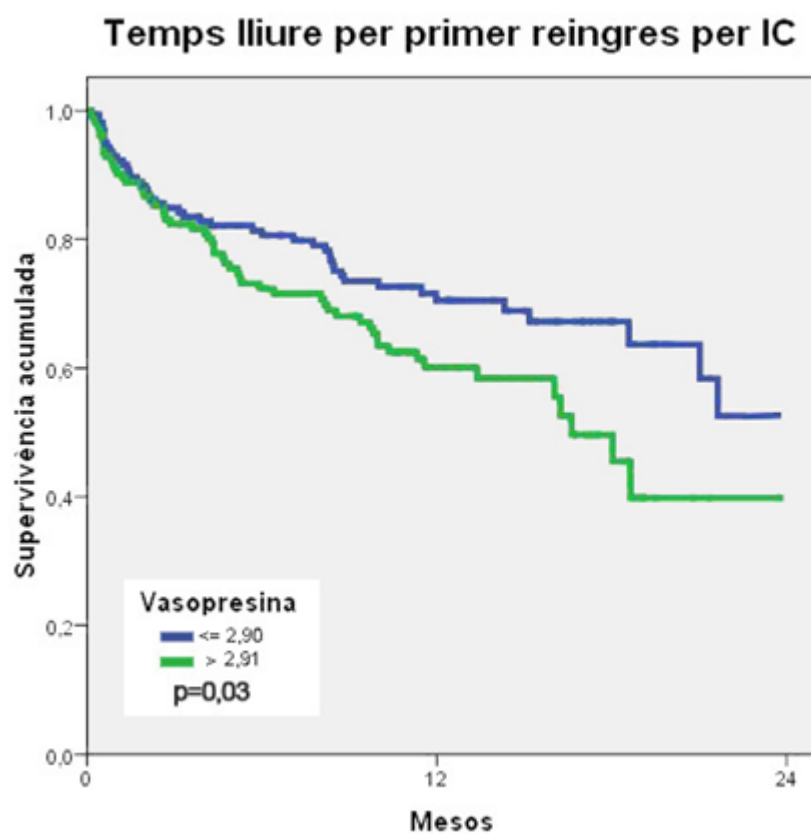


Figura 4. Reingrés per insuficiència cardíaca.



11. BIBLIOGRAFIA

- (1) Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397–1402.
- (2) Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112(25): 3958–3968.
- (3) Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*.2005;26(4):384-416.
- (4) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-989.
- (5) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in the adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1-e90.
- (6) Maggiono A, Dahlström U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J of Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84.
- (7) ADHERE-Acute decompensated Heart Failure National Registry: Q1 2004 National Benchmark Report. Atlanta, GA: Adair-Greene Healthcare Communications, 2004:1-21.
- (8) Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for Heart Failure in the United States: rationale, design and preliminary observation from the first 100.000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2005;149(2):209-216.
- (9) Sharma A, Hermann DD, Mehta RL et al. Clinical benefit and approach of ultrafiltration in Acute Heart Failure. *Cardiology* 2001;96(3-4):144-154.
- (10) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a

substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724 – 1729.

(11) The CONSENSUS Trial Study group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

(12) Packer M, Coats A, Fowler M et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.

(13) Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.

(14) Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr et al. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1385–1390.

(15) Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1981;305:263–266.

(16) Chatterjee K. Neurohormonal Activation in Congestive Heart Failure and the Role of Vasopressin. *Am J Cardiol* 2005;95(suppl):8B–13B

(17) Goldsmith S. The role of vasopressin in congestive heart failure. *Cleveland clinic journal of medicine* 2006;73(suppl):S19-S23.

(18) Mulinari RA, Gavras I, Wang YX, et al. Effects of a vasopressin antagonist with combined antipressor and antiantidiuretic activities in rats with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1990; 81:308–311.

(19) Clair MJ, King MK, Goldberg AT et al. Selective vasopressin, angiotensin II, or dual receptor blockade with developing congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293:852–860.

(20) Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287:860–867.

(21) Naitoh M, Risvanis J, Balding LC et al. Neurohormonal antagonism in heart failure; beneficial effects of vasopressin V(1a) and V(2) receptor blockade and ACE inhibition. *Cardiovasc Res* 2002; 54:51–57.

- (22) Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial (ACTIV). JAMA 2004; 291:1963–1971.
- (23) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007 Mar 28;297(12):1319-31.
- (24) McMurray J, Adamopoulos S, Anker S et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33:1787–1847.
- (25) Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1981; 305:263–266.
- (26) Yamane Y. Plasma ADH level in patients with chronic congestive heart failure. Jpn Circ J 1968; 32:745–759.
- (27) Goldsmith SR. Congestive heart failure: potential role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure. Congest Heart Fail 2002;8:251–256. 22.
- (28) Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation. 1990 Nov;82(5):1724-9
- (29) Rouleau JL, Packer M, Moye L, et al. Prognostic value of neurohormonal activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. J Am Coll Cardiol 1994; 24:583–591.
- (30). Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, et al. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1989;13:1534e9.
- (31). Valdemarsson S, Bergdahl A, Edvinsson L. Relationships between plasma levels of catecholamines and neuropeptides and the survival time in patients with congestive heart failure. J Intern Med 1994; 235:595e601.
- (32). Richards AM, Doughty R, Nicholls MG et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. Circulation 1999;99:786e92.
- (33) Lee DS, Austin PC, Rouleau JL et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. JAMA 2003;290:2581e7.

- (34) Doust JA, Pietrzak E, Dobson A et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625.
- (35) Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001;110:14Se36S.
- (36). Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33e50.
- (37) Gegenhuber A, Struck J., Deplinger B. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients With Acute Destabilized Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2007;13:42e49.
- (38) Maisel A, Xue Y, Shah K et al. Increased 90-Day Mortality in Patients With Acute Heart Failure With Elevated Copeptin Secondary Results From the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Study *Circ Heart Fail*. 2011;4:613-620
- (39) Miller W, Hartman K, Grill D et al. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart* 2012;98:389e394.
- (40) Masson S, Latini R, Carbonieri E et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *European Journal of Heart Failure* (2010) 12, 338–347.
- (41) Tentzeris I, Jarai R, Farhan S et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2011) 13, 726–733.
- (42) Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110: 2168e74.
-